

**ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ИММУНОДИАГНОСТИКЕ  
ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА**

Мудров В. П.

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования Минздрава России

ГБУ «Диагностический клинический центр №1 Департамента  
здравоохранения г. Москвы

**ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE IMMUNODIAGNOSTICS OF  
CHRONIC PERIODONTITIS**

Mudrov V. P.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;  
Diagnostic Clinical Center No. 1 of the Moscow Department of Health

## Резюме.

Искусственный интеллект используется для диагностики различных заболеваний полости рта. В области клинической лабораторной диагностики алгоритмы машинного обучения применяются в интерпретации сложных биохимических данных. Точную диагностическую информацию о пародонтите можно получить при создании комбинации соответствующих биомаркеров с необходимой чувствительностью и специфичностью. Целью настоящего исследования явился поиск значимых инфекционно-иммунологических клинико-лабораторных данных на основе алгоритма машинного обучения при хроническом пародонтите. Для этого обследовано 124 пациента в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом хронический пародонтит, которым методом ПЦР в реальном времени провели исследование кармана пародонта на ДНК вирусов герпеса человека и бактериальную пародонтопатогенную микрофлору *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*. Также изучались матричные РНК провоспалительных цитокинов и другие маркеры хронизации воспалительного процесса: IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-18, TNF $\alpha$ , TLR4, GATA3, CD68. В пробе зубодесневой жидкости определяли TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , 4, 6, 10, 18; VEGF. Иммунные клетки ротовой полости оценивали по содержанию CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD64<sup>+</sup>16<sup>+</sup>14<sup>-</sup>, Treg CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>127<sup>Low</sup>, T-NK CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>, NK CD3<sup>-</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, B1 CD19<sup>+</sup>5<sup>+</sup>B27<sup>-</sup>, B2 CD19<sup>+</sup>5<sup>-</sup>B27<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup>5<sup>-</sup>B27<sup>+</sup>. Для оценки данных использовалось машинное обучение «*random forest*». Была выявлена связь между патогенной микрофлорой и характером иммунного ответа. Преобладал провоспалительный компонент, выраженный в экспрессии мРНК IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  в иммунном ответе на агрессивные пародонтопатогены: *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* и др. Алгоритм машинного обучения «*random forest*» выбрал из множества данных

корреляционные отношения  $r \geq 0,5$  (как положительные, так и отрицательные) для проведения дальнейшего анализа оператором. Модель машинного обучения «*random forest*» на 10% с учителем показала следующие значимые сочетания данных: VEGF, CD3<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>HLA-DR, CD 19<sup>+</sup>5-27<sup>+</sup>, а также мРНК TLR4, И-1b, IL-10, TNF $\alpha$ , IL-18. Развитие применённой модели «*random forest*» машинного обучения с учителем уже на 25% показала отличия: *P.endodontalis*, GATA3, CD3<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD 19<sup>+</sup>5-27<sup>+</sup>, а также мРНК TLR4, TNF $\alpha$ , И-1b, IL-10, IL-18. Поиск значимых инфекционно-иммунологических клинико-лабораторных данных на основе алгоритма машинного обучения при хроническом пародонтите показал значимость в развитии остеодеструктивного воспалительного процесса мРНК провоспалительных цитокинов, моноцитов, Т-лимфоцитов и В-клеток памяти. Для поиска взаимосвязей инфекционного иммунопатологического процесса может применяться машинное обучение с учителем на базе модели «*random forest*», что позволяет статистически обрабатывать большие массивы данных и выявлять неявные причинно-следственные факторы.

**Ключевые слова:** машинное обучение, рэндом форест, иммунодиагностика, иммунные клетки, мРНК цитокинов, хронический пародонтит

**Abstract.**

Artificial intelligence is used to diagnose various diseases of the oral cavity. In the field of clinical laboratory diagnostics, machine learning algorithms are used in the interpretation of complex biochemical data. The purpose of this study was to search for significant infectious-immunological clinical and laboratory data based on a machine learning algorithm for chronic periodontitis. To do this, 124 patients aged 40 to 70 years diagnosed with chronic periodontitis were examined by real-time PCR to detect the periodontal pocket DNA of human herpes viruses and

bacterial periodontopathogenic microflora *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas endodontalis* etc, and *Porphyromonas gingivalis*. Matrix RNAs of proinflammatory cytokines and other markers of chronic inflammatory process were also studied: IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-18, TNF $\alpha$ , TLR4, GATA3, CD68. TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , 4, 6, 10, 18; VEGF were determined in a dentoalveolar fluid. Immune cells of the oral cavity were evaluated by analyzing level of CD3+, CD4+, CD8+, CD3+HLA-DR+, CD64+16+14- , CD4+25+127+ Low, CD3+16+56+ , CD3-16+56+ , CD14+, CD14+HLA-DR+, CD19+HLA-DR+, CD19+5+B27-, CD19+5-B27-, CD19+5-B27+ cells. Random forest machine learning was used to evaluate the data. A relationship between pathogenic microflora and modality of immune response was revealed. The proinflammatory component reflected in the expression of IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , and IFN $\gamma$  mRNA, prevailed in the immune response against aggressive periodontal pathogens: *T.denticola*, *F. nucleatum*, etc. The random forest machine learning algorithm selected correlation ratios  $r \geq 0.5$  (both positive and negative) from a set of data for further analysis by the operator. The random forest machine learning model showed the following significant combinations of data by 10% with a teacher: VEGF, CD3+, CD14+HLA-DR, CD 19+5-27+, as well as TLR4, IL-1b, IL-10, TNF $\alpha$ , and IL-18 mRNA. The development of the applied "random forest" machine learning model with a teacher has already shown a 25%-difference: *P.endodontalis*, GATA3, CD3+, CD14+, CD 19+5-27+, as well as TLR4, TNF $\alpha$ , IL-1b, IL-10, and IL-18 mRNA. The search for significant infectious-immunological clinical and laboratory data based on a machine learning algorithm for chronic periodontitis has shown the importance of proinflammatory cytokines, monocytes, T-lymphocytes and memory B-cells in the development of osteodestructive inflammatory process of mRNA to reveal non-evident causality factors.

**Keywords:** machine learning, random forest, immunodiagnostics, immune cells, cytokine mRNA, chronic periodontitis

1 **Введение.**

2 Заболевания пародонта поражают более миллиарда человек во всем  
3 мире, разрушая альвеолярную кость и приводя к потере зубов. Искусственный  
4 интеллект используется для диагностики различных заболеваний полости рта,  
5 таких как кариес, заболевания верхнечелюстных пазух, заболевания  
6 пародонта, заболевания слюнных желез, и рак полости рта с помощью  
7 клинических данных и диагностических изображений. Ранняя диагностика  
8 заболеваний пародонта с использованием искусственного интеллекта (ИИ)  
9 может улучшить стоматологический статус пациента и улучшить его общее  
10 состояние здоровья и качество жизни [7].

11 **В современной стоматологии** модели ИИ были разработаны для  
12 диагностики гингивита, заболеваний пародонта, но прецизионность этих  
13 технологий остается неясной. Для выявления и классификации заболеваний  
14 пародонта это: машины опорных векторов, дерева решений, сверточные  
15 нейросети, глубокое обучение и др. Так модели искусственного интеллекта  
16 для постановки диагноза при обнаружении зубного налета дают точность от  
17 73,6% до 99%; диагностика гингивита по интраоральным фотографиям 74%-  
18 78,20%; эффективность выявления потери альвеолярной кости по  
19 рентгенографическим изображениям составляет 73,4% - 99%, глубокое  
20 обучение по запаху изо рта - точность прогноза патологии до 97% [2].

21 В области клинической лабораторной диагностики алгоритмы  
22 машинного обучения включают проверку качества результатов лабораторных  
23 исследований, автоматизированный анализ осадка мочи, прогнозирование  
24 заболевания или исхода по обычным лабораторным параметрам и  
25 интерпретацию сложных биохимических данных [6].

26 Субстратом для работы искусственного интеллекта являются анализ 16s  
27 рРНК слюны пациента. В качестве опорных данных также используются пол,  
28 гемоглобин, витамин В12, ферритин, уровень фолиевой кислоты, частота  
29 чистки зубов и многое другое [1].

30 Пародонтит в его острой и хронической формах представляет собой  
31 широко распространенную воспалительную патологию полости  
32 рта. Непрерывное прогрессирование такой патологии приводит к разрушению  
33 всех поддерживающих пародонт тканей, включая альвеолярную кость, десну  
34 и периодонтальные связки вокруг зуба, и пародонтит является наиболее  
35 распространенной причиной потери зубов у взрослых. Такое быстро  
36 развивающееся новое направление исследований как нейронные сети дало  
37 впечатляющие результаты с точки зрения диагностики и прогнозирования в  
38 рентгенологических и гистопатологических исследованиях [4].

39 Машинное обучение подходит для прогнозирования на основе таких  
40 сложных данных, как анализ микробиоты полости рта человека, состоящей из  
41 более 700 известных видов бактерий, и прогнозирование орального запаха [5].  
42 К основным группам потенциальных маркеров пародонтита относятся:  
43 маркеры воспаления, маркеры разрушения соединительной ткани и маркеры  
44 ремоделирования костной ткани [3].

45 На сегодняшний день основные мутации генов, приводящие к  
46 формированию фенотипа пародонтита у системно здоровых людей, не  
47 идентифицированы, а специфический генетический фактор риска заболевания  
48 не выявлен. Точную диагностическую информацию о пародонтите можно  
49 получить при создании комбинации соответствующих биомаркеров с  
50 необходимой чувствительностью и специфичностью.

#### 51 **Цель**

52 Целью настоящего исследования явилась поиск значимых  
53 инфекционно-иммунологических клинико-лабораторных данных на основе  
54 алгоритма машинного обучения при хроническом пародонтите.

#### 55 **Материалы и методы**

56 На базе 4 Университетской клинической больницы 1МГСУ обследовано  
57 124 пациента в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом хронический пародонтит.  
58 Оценка состояния пародонта проводилась по стандартным клиническим

59 критериям, включавшим в себя подвижность зубов, размер зубодесневого  
60 кармана. После проведения осмотра и оценки состояния пародонта пациентам  
61 брали биологическую пробу зубо-десневой жидкости, помещая  
62 эндодонтический целлюлозный штифт №30 в пародонтальный карман на 60с  
63 и переносили в 1 мл стерильного 0,9% изотонического раствора NaCl. Для  
64 проведения исследования клеточного состава мукозальной иммунной системы  
65 проводили полоскание ротовой полости 50 мл стерильного изотонического  
66 раствора 0,9% NaCl.

67 Методом ПЦР в реальном времени оценивали ДНК вирусов герпеса  
68 человека и пародонтопатогенную микрофлору *Aggregatibacter*  
69 *actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*,  
70 *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas endodontalis*,  
71 *Porphyromonas gingivalis* (ООО НПФ "Литех", Россия). Также изучались  
72 матричные РНК провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-18, TNF $\alpha$ ,  
73 TLR4, GATA3, CD68 (ООО "ДНК-Технология", Россия). В пробе  
74 зубодесневой жидкости определяли фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ),  
75 интерферон- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), интерлейкины 1 $\beta$ , 4, 6, 10, 18 (IL), фактор роста  
76 эндотелия сосудов человека (VEGF) (АО «Вектор-Бест», Россия). Иммунные  
77 клетки ротовой полости оценивали по содержанию CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>,  
78 Такт. CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD64<sup>+</sup>16<sup>+</sup>14<sup>-</sup>, Treg CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>127<sup>Low</sup>, T-NK CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>,  
79 NK CD3<sup>-</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, B1  
80 CD19<sup>+</sup>5<sup>+</sup>B27<sup>-</sup>, B2 CD19<sup>+</sup>5<sup>-</sup>B27<sup>-</sup>, Впам CD19<sup>+</sup>5<sup>-</sup>B27<sup>+</sup> в смешанной слюне. Для  
81 анализа концентрации, размера и жизнеспособности клеток в образце  
82 проводили подсчет клеток на автоматическом счетчике клеток TC20 (ООО  
83 «БИО-РАД Лаборатории», США). Проточную цитометрию проводили на  
84 приборе Cytomics FC 500 (ООО "Бекмен Культер", США; P3H 2018/6733)  
85 моноклональными антителами (ООО "Бекмен Культер", США).

86 Статистическую обработку полученных данных проводили с  
87 использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 («StatSoft», США).

88 В качестве критерия достоверности использовали статистический параметр  
89 Манна-Уитни, а также Краскела-Уоллиса ( $p < 0,05$ ). Корреляцию данных  
90 оценивали по критерию Спирмена. Для алгоритма машинного обучения  
91 «*random forest*» с обучением на 10% и 25% все данные были  
92 деидентифицированы.

### 93 **Результаты и обсуждение.**

94 По результатам проведенных исследований была сформирована  
95 тепловая матрица отношений из 2630 полученных пар данных. В их числе  
96 оказались тяжесть пародонтита и возраст ( $r=0,515$ ), возраст и глубина кармана  
97 пародонта ( $r=0,621$ ), ИЛ-18 и подвижность зуба ( $r=0,5$ ), мРНК IL-1 $\beta$  и  
98 *P.intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* и VEGF ( $r=0,57$ ), мРНК IL-10 и  
99 *Fusobacterium nucleatum* ( $r=0,69$ ) и др. Были установлены статистически  
100 достоверные корреляционные взаимосвязи содержания бактерий *F.nucleatum*  
101 со всеми изученными пародонтопатогенами, но особенно сильная корреляция  
102 отмечалась между *F.nucleatum* и *P.gingivalis* ( $r=0,641$ ) и *T.denticola* при  
103 средней ( $r=0,607$ ). Преобладает провоспалительный компонент, выраженный  
104 в экспрессии мРНК IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  в иммунном ответе на агрессивные  
105 пародонтопатогены *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* и др.

106 Алгоритм машинного обучения «*random forest*» выбрал из множества  
107 данных корреляционные отношения  $r \geq 0,5$  (как положительные, так и  
108 отрицательные) для проведения дальнейшего анализа оператором. Модель  
109 машинного обучения «*random forest*» на 10% с учителем показала следующие  
110 значимые сочетания данных (рис.1): VEGF, CD3<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>HLA-DR, CD 19<sup>+</sup>5<sup>-</sup>  
111 27<sup>+</sup>, а также мРНК TLR4, IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF $\alpha$ , IL-18.

112 **Рисунок 1. Значимые параметры хронического пародонтита по**  
113 **результатам «машинного обучения» при обучении с учителем на 10%.**

114 **Figure1. Significant parameters of chronic periodontitis according to the**  
115 **results of "machine learning" when learning with a teacher by 10%.**

116

117

118 Как показано, при таком подходе к оценке данных значимыми  
119 становятся соотношения клеток иммунной системы и мРНК цитокинов.

120 Развитие применённой модели «*random forest*» машинного обучения с  
121 учителем уже на 25% показала отличия (рис.2): *P.endodontalis*, GATA3, CD3<sup>+</sup>,  
122 CD14<sup>+</sup>, CD 19<sup>+</sup>5<sup>-</sup>27<sup>+</sup>, а также мРНК TLR4, TNFα, IL-1b, IL-10,IL-18.

123 **Рисунок 2. Значимые параметры хронического пародонтита по**  
124 **результатам «машинного обучения» при обучении с учителем на 25%.**

125 **Figure 2. Significant parameters of chronic periodontitis according to the**  
126 **results of "machine learning" when learning with a teacher by 25%.**

127 Результаты показывают, что при анализе большого массива данных  
128 недостаточно привычного статистического аппарата, показывающего  
129 очевидные результаты и скрывающего неявные связи параметров.  
130 Искусственный интеллект помогает преодолеть проблему получения  
131 результата из малого объёма биообразца, так как в этом случае мы  
132 анализируем не количественные, а соотносительные характеристики  
133 микроорганизмов и реакции иммунной системы на локальном участке кармана  
134 пародонта.

135 В результате, значимость параметров хотя и различна по значимости и  
136 составу показателей, использование алгоритма «*random forest*» с обучением  
137 позволяет избежать ошибки переобучения при использовании «глубокого  
138 обучения», что может дать не объективные, а желаемые результаты.

139 Работа показывает возможность выбора необходимых лабораторных  
140 данных для клинической лабораторной диагностики, а использование ИИ в  
141 современной стоматологии путем извлечения значимой информации из  
142 больших объемов медицинских данных применятся для поддержки  
143 клинического решения. Область ИИ быстро развивается, чтобы заполнить  
144 постоянно расширяющуюся нишу в медицине и стоматологии. Большинство  
145 исследований в области ИИ все еще находятся на начальной

146 стадии. Повышение доступности данных о пациентах может ускорить  
147 исследования в области искусственного интеллекта, машинного обучения и  
148 нейронных сетей. Рост искусственного интеллекта в стоматологической  
149 помощи произведет революцию в стоматологии и откроет более широкий  
150 доступ к стоматологической медицинской помощи с лучшими результатами  
151 для пациентов.

152

### 153 **Выводы**

154 В результате анализа клинических и лабораторных данных с помощью  
155 алгоритма машинного обучения искусственного интеллекта было  
156 подтверждено, что существуют различные связи между характером  
157 заболевания и клинико-лабораторными данными.

158 Поиск значимых инфекционно-иммунологических клинико-  
159 лабораторных данных на основе алгоритма машинного обучения при  
160 хроническом пародонтите показал значимость в развитии  
161 остеодеструктивного воспалительного процесса мРНК провоспалительных  
162 цитокинов, моноцитов, Т-лимфоцитов и В-клеток памяти.

163 Для поиска взаимосвязей инфекционного иммунопатологического  
164 процесса может применяться машинное обучение с учителем на базе модели  
165 «*random forest*», что позволяет статистически обрабатывать большие массивы  
166 данных и выявлять неявные причинно-следственные факторы.

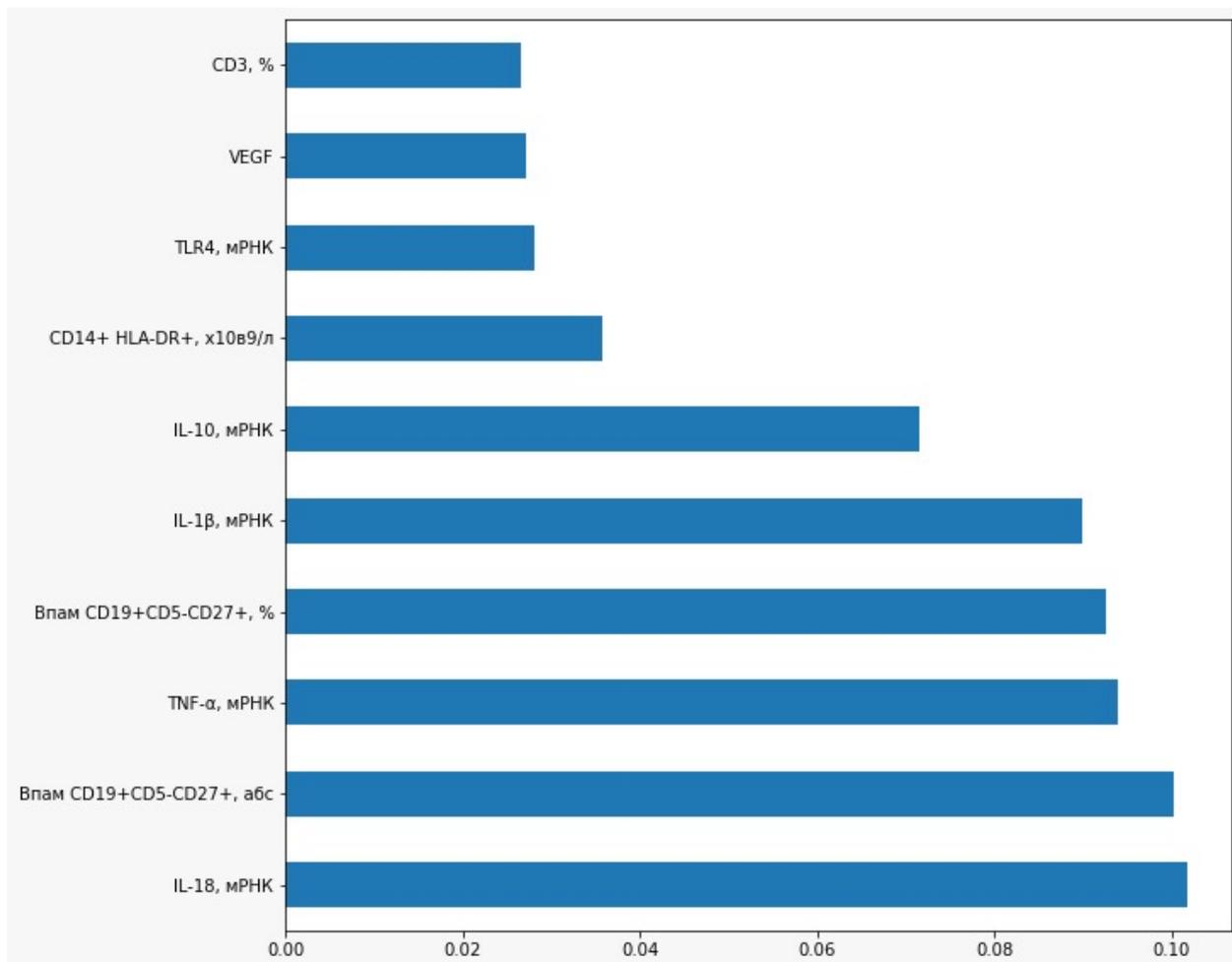
### 167 **Благодарности**

168 Автор выражает свою признательность Иванову С.Ю., Мяндиеву М.С. и  
169 Фоменкову И.С. (1 МГМСУ), Мураеву А.А. (РУДН) за помощь в организации  
170 и сборе биоматериала, Милие Йовичичу (Белградский университет) за  
171 существенную помощь в разработке модели машинного обучения, Казакову  
172 С.П. (ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, РМАНПО) за критические замечания в  
173 процессе исследования.

## РИСУНКИ

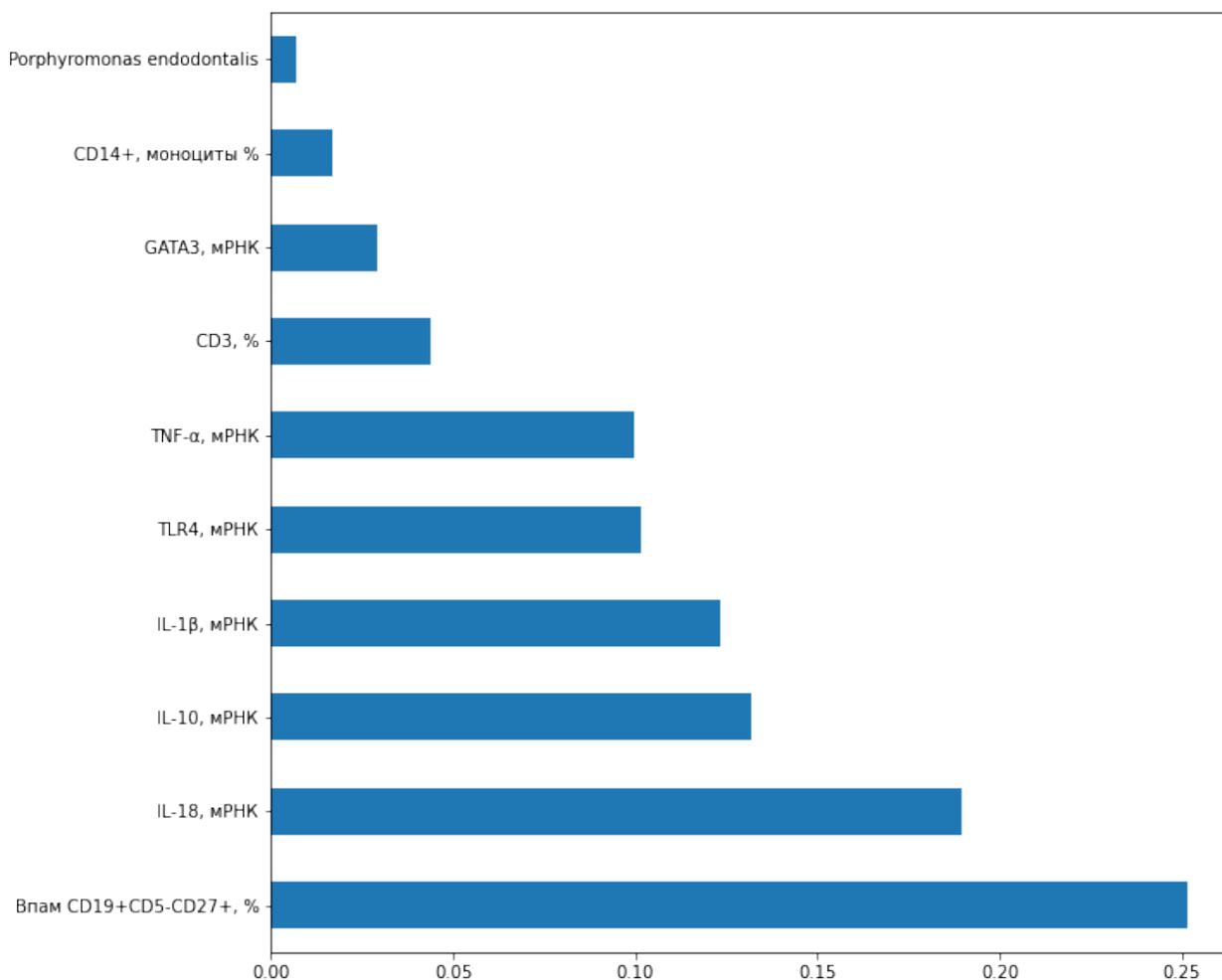
**Рисунок 1. Значимые параметры хронического пародонтита по результатам «машинного обучения» при обучении с учителем на 10%.**

**Figure1. Significant parameters of chronic periodontitis according to the "machine learning" data upon learning with a teacher by 10%.**



**Рисунок 2. Значимые параметры хронического пародонтита по результатам «машинного обучения» при обучении с учителем на 25%.**

**Figure 2. Significant parameters of chronic periodontitis according to the "machine learning" data upon learning with a teacher by 25%.**



## МЕТАДАННЫЕ

**Мудров Валерий Павлович**, к.м.н., ассистент кафедры медицинской биохимии и иммунопатологии академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины (АОЦФТМ), Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО); врач клинической лабораторной диагностики ГБУ «Диагностический клинический центр №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

125284, г. Москва, ул. Поликарпова 1/10, кафедра медицинской биохимии и иммунопатологии РМАНПО, +7 916 174 44 77, vpmudrov@yandex.ru

**Mudrov Valery Pavlovich** – PhD, Assistant of the Department of Medical Biochemistry and Immunopathology, Academic Educational Center for Fundamental and Translational Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; doctor of clinical laboratory diagnostics Diagnostic Clinical Center No. 1 of the Moscow Department of Health

125284, Moscow, st. Polikarpova 1/10, Department of Medical Biochemistry and Immunopathology, +7 916 174 44 77, vpmudrov@yandex.ru

### **Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

Искусственный интеллект и пародонтит

Artificial intelligence and periodontitis

**Ключевые слова:** машинное обучение, рэндом форест, иммунодиагностика, иммунные клетки, мРНК цитокинов, хронический пародонтит

**Keywords:** machine learning, random forest, immunodiagnostics, immune cells, cytokine mRNA, chronic periodontitis

12 страниц текста, 2 рисунка

Раздел: краткое сообщение.

Дата отправки: 17.07.2022.

**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ**

**Искусственный интеллект в иммунодиагностике хронического пародонтита**

**Artificial intelligence in the immunodiagnostics of chronic periodontitis**

**Мудров Валерий Павлович**, к.м.н., ассистент кафедры медицинской биохимии и иммунопатологии академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины (АОЦФТМ), Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО); врач клинической лабораторной диагностики ГБУ «Диагностический клинический центр №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

125284, г. Москва, ул. Поликарпова 1/10, кафедра медицинской биохимии и иммунопатологии РМАНПО

+7 916 174 44 77, vpmudrov@yandex.ru

**Mudrov Valery Pavlovich** – PhD, Assistant of the Department of Medical Biochemistry and Immunopathology, Academic Educational Center for Fundamental and Translational Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; doctor of clinical laboratory diagnostics Diagnostic Clinical Center No. 1 of the Moscow Department of Health

125284, Moscow, st. Polikarpova 1/10, Department of Medical Biochemistry and Immunopathology

+7 916 174 44 77, vpmudrov@yandex.ru

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

<b>Порядковый номер ссылки</b>	<b>Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные</b>	<b>ФИО, название публикации и источника на английском</b>	<b>Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или</b>
1	Cabitz F., Banfi G. Machine learning in laboratory medicine: waiting for the flood? Clinical chemistry and laboratory medicine, 2018, vol.56, no.4, pp:516-524.	—	doi: 10.1515/cclm-2017-0287.
2	De Bruyne S., Speeckaert M.M., Van Biesen W., Delanghe J.R. Recent evolutions of machine learning applications in clinical laboratory medicine. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 2021, vol. 58, no.2, pp. 131-152.	—	<a href="https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1828811">https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1828811</a>

3	Lee J.-H., Kim D.-H., Jeong S.-N., Choi S.-H. Diagnosis and prediction of periodontally compromised teeth using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. Journal of periodontal & implant science, 2018, vol.48, no.2, pp.114–123.	—	doi: 10.5051/jpis.2018.48.2.114
4	Mupparapu M., Wu C.W., Chen Y.C. Artificial intelligence, machine learning, neural networks, and deep learning: Futuristic concepts for new dental diagnosis. Quintessence international, 2018, vol.49, no.9, pp.687-688.	—	doi: 10.3290/j.qi.a41107.
5	Nakano Y., Suzuki N., Kuwata F. Predicting oral malodour based on the microbiota in saliva samples using a deep	—	doi: 10.1186/s12903-018-0591-6

	learning approach. BMC oral health, 2018, vol.18, pp.128-135		
6	Patil S., Albogami S., Hosmani J. et al. Artificial intelligence in the diagnosis of oral diseases: applications and pitfalls. Diagnostics (Basel), 2022, vol.12, no.5, pp.1029.	—	doi: 10.3390/diagnostics12051029.
7	Revilla-León M., Gómez-Polo M., Barmak A.B. et al. Artificial intelligence models for diagnosing gingivitis and periodontal disease: A systematic review. Journal of prosthetic dentistry, 2022, S0022-3913(22)00075-0	—	S0022-3913(22)00075-0. doi: 10.1016/j.prosdent.2022.01.026.